



(19)
Bundesrepublik Deutschland
Deutsches Patent- und Markenamt

(10) DE 102 33 500 A1 2004.02.19

(12)

Offenlegungsschrift

(21) Aktenzeichen: 102 33 500.1
(22) Anmeldetag: 24.07.2002
(43) Offenlegungstag: 19.02.2004

(51) Int Cl.⁷: C07D 241/04
A61K 31/496, A61P 35/00

(71) Anmelder:
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG,
55218 Ingelheim, DE

(72) Erfinder:
Roth, Gerald Jürgen, Dipl.-Chem. Dr., 88400
Biberach, DE; Sieger, Peter, Dipl.-Chem. Dr., 88441
Mittelbiberach, DE; Linz, Günter, Dipl.-Chem. Dr.,
88441 Mittelbiberach, DE; Rall, Werner, 88441
Mittelbiberach, DE

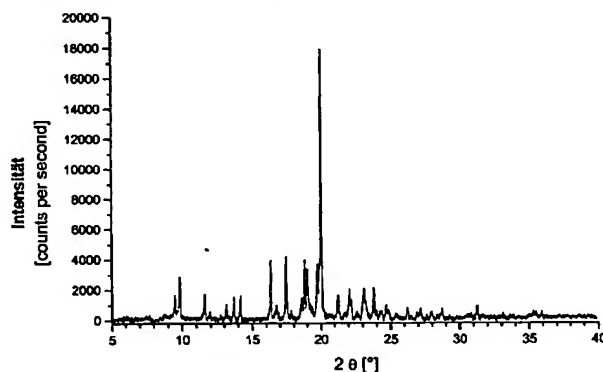
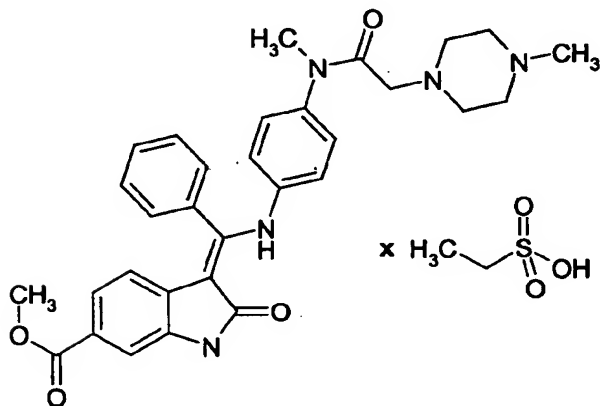
Die folgenden Angaben sind den vom Anmelder eingereichten Unterlagen entnommen

(54) Bezeichnung:

3-Z-[1-(4-(N-((4-Methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon-Monoethansulfonat und dessen Verwendung als Arzneimittel

(57) Zusammenfassung: Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verbindung 3-Z-[1-(4-(N-((4-Methylpiperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon-Monoethansulfonat der Formel I und deren Verwendung als Arzneimittel.

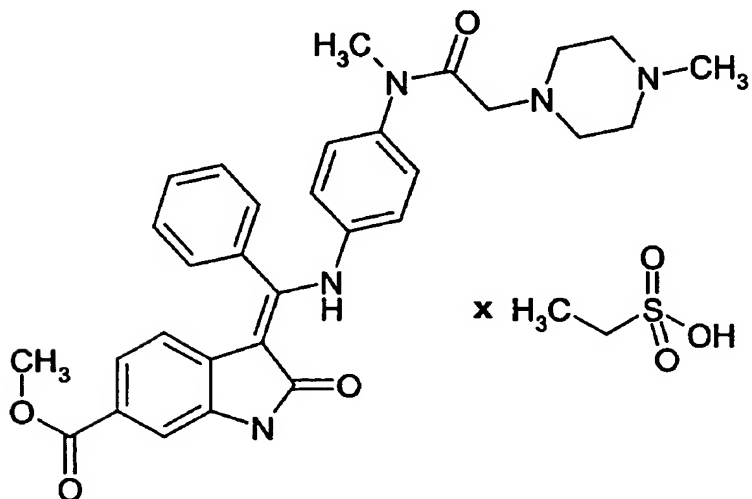
Formel I:



Beschreibung

[0001] Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verbindung 3-Z-[1-(4-(N-((4-Methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon-Monoethansulfonat der Formel 1 und deren Verwendung als Arzneimittel.

Formel I:



Stand der Technik

[0002] Eine Reihe von 2-Indolinon-Derivaten sind bereits im Stand der Technik bekannt. So offenbart beispielsweise die Internationale Patentanmeldung WO 01/27081 2-Indolinon-Derivate, die wertvolle pharmakologische Eigenschaften besitzen.

[0003] Ebenso wie die im Stand der Technik genannten 2-Indolinon-Derivate zeigt auch die Verbindung der Formel I insbesondere eine inhibierende Wirkung auf verschiedene Kinasen, vor allem auf Rezeptor-Tyrosinkinasen wie VEGFR1, VEGFR2, VEGFR3, PDGFR α , PDGFR β , FGFR1, FGFR3, EGFR, HER2, c-Kit, IGF1R, Flt-3 und HGFR, sowie auf die Proliferation kultivierter humaner Zellen, insbesondere die von Endothelzellen, z.B. bei der Angiogenese, aber auch auf die Proliferation anderer Zellen, insbesondere von Tumorzellen.

[0004] Die vorstehend genannten pharmakologisch wertvollen Eigenschaften der im Stand der Technik offenbarten Indolinon-Derivate stellen die Grundvoraussetzung für eine wirksame Verwendung der Verbindungen als Arzneimittel dar. Ein Wirkstoff muß allerdings noch weiteren Anforderungen gerecht werden, um als Arzneimittel zum Einsatz gelangen zu können. Diese Parameter sind zu einem großen Teil mit der physikochemischen Beschaffenheit des Wirkstoffs verbunden.

[0005] Ohne Einschränkung darauf sind Beispiele dieser Parameter die Wirkstabilität des Ausgangsstoffes unter verschiedenen Umgebungsbedingungen, die Stabilität im Verlauf der Herstellung der pharmazeutischen Formulierung sowie die Stabilität in den Endzusammensetzungen des Arzneimittels. Der zur Herstellung der Arzneimittelzusammensetzungen verwendete Arzneiwirkstoff sollte daher eine hohe Stabilität aufweisen, die auch unter verschiedenen Umgebungsbedingungen gewährleistet sein muß. Dies ist zwingend erforderlich, um zu verhindern, dass Arzneimittelzusammensetzungen Verwendung finden, in denen neben tatsächlichem Wirkstoff beispielsweise Abbauprodukte desselben enthalten sind. In einem solchen Fall könnte ein in pharmazeutischen Formulierungen vorgefundener Gehalt an Wirkstoff niedriger sein als spezifiziert.

[0006] Die Absorption von Feuchtigkeit vermindert den Gehalt an Arzneiwirkstoff wegen der durch die Wasseraufnahme verursachten Gewichtszunahme. Zur Aufnahme von Feuchtigkeit neigende Arzneimittel müssen während der Lagerung vor Feuchtigkeit geschützt werden, beispielsweise durch Zusatz von geeigneten Trockenmitteln oder durch Lagerung des Arzneimittels in einer vor Feuchtigkeit geschützten Umgebung. Zudem kann die Aufnahme von Feuchtigkeit den Gehalt an Arzneiwirkstoff während der Herstellung vermindern, wenn das Arzneimittel der Umgebung ohne jeglichen Schutz vor Feuchtigkeit ausgesetzt wird. Vorzugsweise sollte ein Arzneimittelwirkstoff daher nur in geringem Maße hygroskopisch sein.

[0007] Da die Kristallmodifikation eines Wirkstoffs für den reproduzierbaren Wirkstoffgehalt einer Darreichungsform von Bedeutung ist, besteht die Notwendigkeit, eventuell existierenden Polymorphismus eines kristallinen vorliegenden Wirkstoffs bestmöglich aufzuklären. Sofern verschiedene polymorphe Modifikationen eines Wirkstoffs auftreten, sollte gewährleistet sein, dass sich die kristalline Modifikation der Substanz in der späteren Arzneimittelzubereitung nicht verändert. Andernfalls könnte dies die reproduzierbare Wirksamkeit des Me-

dikaments nachteilig beeinflussen. Bevorzugt sind vor diesem Hintergrund Wirkstoffe, die nur durch geringen Polymorphismus gekennzeichnet sind.

[0008] Ein weiteres Kriterium, welches je nach Wahl der Formulierung oder nach Wahl des Herstellungsverfahrens der Formulierung von unter Umständen herausragender Bedeutung ist, ist die Löslichkeit des Wirkstoffs. Werden beispielsweise Arzneimittellösungen (etwa für Infusionen) bereitgestellt, so ist eine ausreichende Löslichkeit des Wirkstoffs in physiologisch verträglichen Lösemitteln unverzichtbar. Auch für oral zu applizierende Arzneimittel ist eine ausreichende Löslichkeit des Wirkstoffs von großer Wichtigkeit.

Aufgabenstellung

[0009] Der vorliegenden Erfindung liegt die Aufgabe zugrunde, einen Arzneimittelwirkstoff bereitzustellen, der nicht nur durch eine hohe pharmakologische Wirksamkeit gekennzeichnet ist, sondern ferner den vorstehend genannten physikochemischen Anforderungen bestmöglich gerecht wird.

Detaillierte Beschreibung der Erfindung

[0010] Es wurde überraschend gefunden, dass die vorstehend genannte Aufgabe durch das Salz 3-Z-[1-(4-(N-((4-Methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon-Monoethansulfonat der Formel I gelöst wird.

[0011] Das erfindungsgemäße Monoethansulfonat zeichnet sich durch gute Kristallinität und eine geringe Amorphisierung beim Vermahlen und Verpressen aus. Es ist zudem nicht hygroskopisch und in physiologisch verträglichen Lösungsmitteln sehr gut löslich.

[0012] Die kristalline Form des erfindungsgemäßen Monoethansulfonats der Verbindung 3-Z-[1-(4-(N-((4-Methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon ist gekennzeichnet durch einen Schmelzpunkt von $T_{\text{Smp.}} = 305 \pm 5^\circ\text{C}$ (bestimmt über DSC = Differential Scanning Calorimetry; Auswertung über Peak-Maximum; Heizrate: $10^\circ\text{C}/\text{min}$). Der aufgeführte Wert wurde mittels eines DSC 821^e der Firma Mettler Toledo ermittelt.

[0013] Ein erster Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher das Salz 3-Z-[1-(4-(N-((4-Methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon-Monoethansulfonat, bevorzugt in kristalliner Form, gekennzeichnet durch einen Schmelzpunkt von $T_{\text{Smp.}} = 305 \pm 5^\circ\text{C}$ (bestimmt über DSC; Auswertung über Peak-Maximum; Heizrate: $10^\circ\text{C}/\text{min}$).

[0014] Die erfindungsgemäße kristalline Form des 3-Z-[1-(4-(N-((4-Methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon-Monoethansulfonats wurde mittels Röntgenpulverbeugung näher untersucht. Das erhaltene Diagramm ist in Fig. 1 dargestellt.

[0015] Die nachstehende Tabelle 1 führt die bei dieser Analyse erhaltenen Daten auf:

Tabelle 1: Röntgenpulverreflexe und Intensitäten (normiert) des
 3-Z-[1-(4-(N-((4-Methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon-Monoethansulfonats.

h	k	l	2 Θ [°]	d_{hkl}-Wert [Å]	Intensität [%]
0	0	1	7.70	11.47	17.7
0	-1	0	8.78	10.07	19.2
-1	0	1	9.47	9.33	26.4
1	0	1	9.82	9.00	32.2
2	0	0	11.59	7.63	30.9
0	-2	1	11.93	7.41	26.3

h	k	l	2θ [°]	d_{hkl}-Wert [Å]	Intensität [%]
1	2	0	13.15	6.73	29.6
-2	0	1	13.69	6.47	31.8
2	1	0	14.17	6.24	30.9
3	-1	0	16.32	5.43	41.7
0	1	2	16.72	5.30	29.0
-1	1	2	16.92	5.238	9.8
3	0	0	17.43	5.08	42.7
2	2	0	17.77	4.99	26.9
1	-4	0	18.58	4.77	31.1
-3	0	1	18.81	4.71	41.8
-2	0	2	19.03	4.66	39.2
3	-3	1	19.73	4.50	40.2
0	4	0	19.87	4.47	6.2
2	-4	1	20.03	4.43	100.0
0	-4	1	20.61	4.31	8.3
-3	-1	1	20.83	4.26	5.5
1	2	2	21.26	4.18	31.1
-1	3	2	21.76	4.08	19.8
0	4	1	22.05	4.03	32.4
3	-4	1	22.19	4.00	10.1
0	3	2	22.57	3.94	25.6
-3	4	1	23.10	3.85	32.3
-1	0	3	23.81	3.73	32.0

h	k	l	2 Θ [°]	d_{hkl}-Wert [Å]	Intensität [%]
1	4	1	24.69	3.60	26.6
1	3	2	24.78	3.58	24.6
0	5	0	24.91	3.572	15.6
-1	5	1	25.42	3.50	23.7
-4	4	1	26.24	3.39	24.8
3	-2	2	26.91	3.31	22.9
-3	4	2	27.19	3.28	23.9
1	5	0	27.61	3.23	22.0
-1	-5	1	27.95	3.19	22.3
3	-1	3	28.71	3.11	22.1
5	0	0	29.25	3.05	20.2

[0016] In der voranstehenden Tabelle 1 steht der Wert "2 Θ [°]" für den Beugungswinkel in Grad und der Wert "d_{hkl} [Å]" für die bestimmten Abstände in Å zwischen den Gitterebenen.

[0017] Das Röntgenpulverdiagramm wurde im Rahmen der vorliegenden Erfindung aufgenommen mittels eines Bruker D8 Advanced – Diffraktometers, ausgerüstet mit einem ortsempfindlichen Detektor (OED) und einer Cu-Anode als Röntgenquelle (CuK_α – Strahlung, λ = 1.54056 Å, 40 kV, 40 mA).

[0018] Entsprechend den in Tabelle 1 dargestellten Befunden betrifft die vorliegende Erfindung kristallines 3-Z-[1-(4-(N-((4-Methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon-Monoethansulfonat, dadurch gekennzeichnet, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter anderem die charakteristischen Werte d = 5.43 Å, 5.08 Å, 4.71 Å, 4.50 Å und 4.43 Å mit einer Intensität größer als 40% aufweist.

[0019] Die Auswertung der erhaltenen Röntgenpulverdaten ergibt die Einheitszelle der erfindungsgemäßen Verbindung, deren kristallographischen Daten in der nachstehende Tabelle 2 wiedergegeben sind:

Formel	$C_{66}H_{78}N_{10}O_{15}S_2$
Molekulargewicht	1315.52
Kristallsystem	triklin
<i>a</i>	16.332 Å
<i>b</i>	19.199 Å
<i>c</i>	11.503 Å
α	95.27°
β	90.13°
γ	110.83°
<i>V</i>	3354.4 Å ³

[0020] Die Einheitszelle ist durch die Längen der Seiten dieser Zelle *a*, *b* und *c* definiert, durch die relativen Winkel α , β und γ der Zellseiten zueinander sowie durch das Zellvolumen *V* (siehe Tabelle 2). Methoden zur Aufnahme und Auswertung von Röntgenpulverdiagrammen zur Bestimmung von Einheitszellen und deren Dimensionen sind im Stand der Technik bekannt und anerkannt zur Charakterisierung der kristallinen Natur und Struktur eines Produktes.

[0021] Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist somit das erfindungsgemäße kristalline 3-Z-[1-(4-(N-((4-Methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon-Monoethansulfonat, gekennzeichnet durch eine mittels röntgenpulverdiffraktometrischen Messungen bestimmte Einheitszelle mit den folgenden Dimensionen:

a = 16.332 Å

b = 19.199 Å

c = 11.503 Å

α = 95.27° β = 90.13° γ = 110.83° *V* = 3354.4 Å³

[0022] Anhand eines Einkristalls konnte zusätzlich die Raumgruppe der erfindungsgemäßen Verbindung ermittelt werden. Die entsprechenden Daten sind in der nachfolgenden Tabelle 3 angegeben:

Strukturlösung	aus Einkristalldaten
Raumgruppe	$P\bar{1}$ (#2)
Dichte (berechnet)	2.605 g/ cm ³
Zellinhalt	<p>➤ 2 Moleküle unterschiedlicher Konformation</p> <p>➤ 2 x EtSO₄</p> <p>➤ 1 x H₂O</p>

[0023] Das erfindungsgemäße Monoethansulfonat der Verbindung 3-Z-[1-(4-(N-((4-Methylpiperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon liegt unter Normbedingungen in Form des Hemihydrats vor, aus dem bei einer Temperatur von etwa 130°C Wasser entweicht. Fig. 2 gibt die Thermoanalyse wieder.

Ausführungsbeispiel

Experimenteller Teil

[0024] Die im folgenden angegebenen HPLC-Daten wurden unter nachstehend aufgeführten Parametern gemessen: Säule: Inertsil ODS-2, 5 µm, 53 × 4.0 mm; Lösungsmittel A: 0.2%ige wäßrige KH₂PO₄-Lösung, mit verdünnter Natronlauge auf pH = 6.0 eingestellt; Lösungsmittel B: Acetonitril; Säulentemperatur: 45°C; Fluß: 1 mL/min; Gradientensystem: innerhalb von 5 Minuten von 5% auf 30% Lösungsmittel B, dann 1 Minute auf 30% Lösungsmittel B halten und anschließend innerhalb von 9 Minuten auf 55% Lösungsmittel B, dann 4 Minuten auf 55% B halten; Konzentration der Probelösung: 5 mg/mL in Acetonitril/-Wasser = 3 : 7; Injektionsvolumen: 3 µL; Detektion bei 225 nm bzw. 210 nm.

Beispiel 1

3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon

[0025] 10.5 g (30.0 mmol) 1-Acetyl-3-(1-ethoxy-1-phenylmethylen)-6-methoxycarbonyl-2-indolinon (zur Darstellung siehe die eingangs zitierte WO 01/27081) und 8.60 g (33.0 mmol) N-[(4-Methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl]-N-methyl-p-phenylendiamin (zur Darstellung siehe die eingangs zitierte WO 01/27081) werden in 80 mL Dimethylformamid gelöst und 1 Stunde bei 80°C gerührt. Nach dem Abkühlen werden 6.50 mL Piperidin zugegeben und zwei weitere Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Man gibt Wasser zu, saugt den entstandenen Niederschlag ab und wäscht mit wenig Wasser nach. Der Rückstand wird in 200 mL Methanol suspendiert, abgesaugt und mit kaltem Wasser und Diethylether gewaschen. Die Substanz wird im Vakuum bei 110°C getrocknet.

Ausbeute:	12.4 g (77% der Theorie),		
IR-Spektrum:	1610, 1655, 1711 cm ⁻¹		
T _{sm.} =	253°C		
Summenformel:	C ₃₁ H ₃₃ N ₅ O ₄		
ESI-Massenspektrum:	m/z = 540 [M+H] ⁺		
Elementaranalyse:	berechnet:	C 68.99 H 6.16 N 12.98	
	gefunden:	C 68.32 H 6.29 N 12.85	

Beispiel 2

3-Z-[1-(4-(N-((4-Methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon-Monoethansulfonat

[0026] 605 g (1.12 mol) 3-Z-[1-(4-(N-(4-Methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon werden in 9 Liter Methanol suspendiert und auf 50°C erwärmt. Man gibt 183.7 g (1.121 mol) 70%ige wässrige Ethansulfonsäure zu. Die entstehende Lösung wird auf 40°C abgekühlt und mit 4.5 Liter tert.-Butylmethylether versetzt. Nach einigen Minuten setzt Kristallisation ein. Um eine vollständige Fällung zu erzielen, wird 16 Stunden bei Raumtemperatur nachgerührt. Nach dem Abkühlen auf 10°C wird abgesaugt, mit 2 Litern tert.-Butylmethylether nachgewaschen und bei 40°C im Vakuum getrocknet.

Ausbeute:	638 g (87.6% der Theorie)
T _{sm.} =	305 ± 5°C (DSC 10K/min)
Reinheit nach HPLC:	99.4%
Wassergehalt:	1.0 bis 2.0% (KF)

Kurzbeschreibung der Abbildungen

[0027] Fig. 1 zeigt das Röntgenpulverdiffraktogramm des kristallinen 3-Z-[1-(4-(N-((4-Methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon-Monoethansulfonats.

[0028] Fig. 2 zeigt die Thermoanalyse und Schmelzpunktbestimmung (DSC) des kristallinen 3-Z-[1-(4-(N-((4-Methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon-Monoethansulfonats.

Patentansprüche

1. 3-Z-[1-(4-(N-((4-Methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon-Monoethansulfonat.

2. 3-Z-[1-(4-(N-((4-Methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon-Monoethansulfonat gemäß Anspruch 1 in kristalliner Form, gekennzeichnet durch einen Schmelzpunkt von T_{sm.} = 305 ± 5°C (bestimmt über DSC; Auswertung über Peak-Maximum; Heizrate: 10°C/min).

3. Kristallines

3-Z-[1-(4-(N-((4-Methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon-Monoethansulfonat gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, dass es im Röntgenpulverdiagramm unter anderem die charakteristischen Werte d = 5.43 Å, 5.08 Å, 4.71 Å, 4.50 Å und 4.43 Å mit einer Intensität größer als 40% aufweist.

4. Kristallines

3-Z-[1-(4-(N-((4-Methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-meth

oxycarbonyl-2-indolinon-Monoethansulfonat gemäß Anspruch 2, gekennzeichnet durch eine mittels röntgenpulverdiffraktometrischen Messungen bestimmte Einheitszelle mit den folgenden Dimensionen:

$a = 16.332 \text{ \AA}$,

$b = 19.199 \text{ \AA}$, $c = 11.503 \text{ \AA}$,

$\alpha = 95.27^\circ$,

$\beta = 90.13^\circ$,

$\gamma = 110.83^\circ$ und

$V = 3354.4 \text{ \AA}^3$

5. Kristallines

3-Z-[1-(4-(N-((4-Methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon-Monoethansulfonat gemäß einem der Ansprüche 2 bis 4, dadurch gekennzeichnet, dass es in Form des Hemihydrats vorliegt.

6. Arzneimittel,

enthaltend

das

Salz

3-Z-[1-(4-(N-((4-Methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon-Monoethansulfonat gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 neben gegebenenfalls einem oder mehreren inerten Trägerstoffen und/oder Verdünnungsmitteln.

7. Verwendung

von

3-Z-[1-(4-(N-((4-Methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon-Monoethansulfonat gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 zur Herstellung eines Arzneimittels, welches zur Behandlung von exzessiven oder anomalen Zellproliferationen geeignet ist.

8. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels gemäß Anspruch 6, dadurch gekennzeichnet, dass auf

nichtchemischem

Wege

das

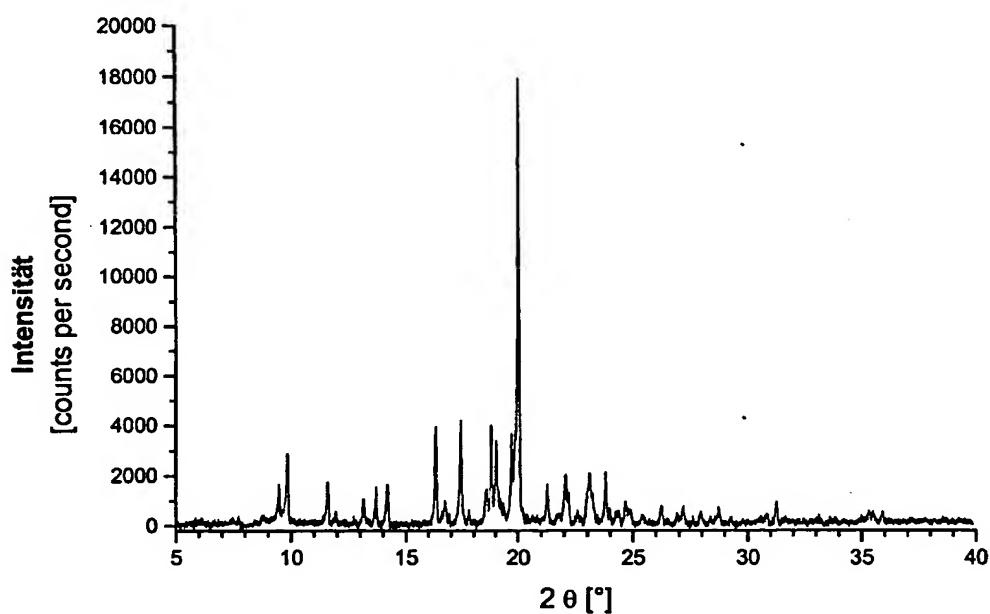
Salz

3-Z-[1-(4-(N-((4-Methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon-Monoethansulfonat gemäß einem der Ansprüche 1 bis 5 in einen oder mehrere inerte Trägerstoffe und/oder Verdünnungsmittel eingearbeitet wird.

Es folgen 2 Blatt Zeichnungen

Anhängende Zeichnungen

Figur 1: Röntgenpulverdiffraktogramm des kristallinen 3-Z-[1-(4-(N-((4-Methyl-piperazin-1-yl)-methoxycarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon-Monoethansulfonats.



Figur 2: Thermoanalyse und Schmelzpunktbestimmung (DSC) des kristallinen 3-Z-[1-(4-(N-((4-Methyl-piperazin-1-yl)-methylcarbonyl)-N-methyl-amino)-anilino)-1-phenyl-methylen]-6-methoxycarbonyl-2-indolinon-Monoethansulfonats.

